



## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **11343226 A**(43) Date of publication of application: **14.12.99**

(51) Int. Cl

**A61K 7/48**  
**A61K 7/00**  
**A61K 31/00**  
**A61K 35/78**

(21) Application number: **11052805**(22) Date of filing: **01.03.99**(30) Priority: **31.03.98 JP 10101910**(71) Applicant: **SHISEIDO CO LTD**(72) Inventor: **AMANO SATOSHI**  
**NISHIYAMA TOSHIO**(54) **COMPOSITION FOR ACTIVATING SKIN**

## (57) Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a cosmetic or dermatologic composition having a skin-activating action.

SOLUTION: This composition for activating skins contains

a preparation originating from soybeans as an active ingredient. The preparation is an extraction fraction which originates from soybeans and has an activity to stimulate the laminine-5 production ability of human skin keratinization cells.

COPYRIGHT: (C)1999,JPO



(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-343226

(43) 公開日 平成11年(1999)12月14日

(51) Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	F I	
A 6 1 K 7/48		A 6 1 K 7/48	
7/00		7/00	K
			W
31/00	6 1 7	31/00	6 1 7
35/78		35/78	J
審査請求 未請求 請求項の数2 O L (全 9 頁)			

(21) 出願番号	特願平11-52805	(71) 出願人	000001959 株式会社資生堂 東京都中央区銀座7丁目5番5号
(22) 出願日	平成11年(1999)3月1日	(72) 発明者	天野 聡 神奈川県横浜市金沢区福浦2-12-1 株 式会社資生堂第二リサーチセンター内
(31) 優先権主張番号	特願平10-101910	(72) 発明者	西山 敏夫 神奈川県横浜市金沢区福浦2-12-1 株 式会社資生堂第二リサーチセンター内
(32) 優先日	平10(1998)3月31日	(74) 代理人	弁理士 小田島 平吉 (外1名)
(33) 優先権主張国	日本 (J P)		

(54) 【発明の名称】 皮膚賦活用組成物

(57) 【要約】

【課題】 皮膚の賦活作用を有する化粧品または皮膚科学的組成物の提供。

【解決手段】 大豆由来の調製物を有効成分として含有する組成物。



## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 大豆由来の調製物を有効成分として含有する皮膚賦活用組成物。

【請求項2】 前記調製物がヒト表皮角化細胞におけるラミニン5の産生能の亢進活性を有する大豆由来の抽出成分である請求項1記載の組成物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、化粧品あるいは皮膚科学的技術分野に関し、より具体的には、皮膚賦活用組成物に関する。

## 【0002】

【発明の背景】皮膚構造に関しては古くから顕微鏡および電子顕微鏡を用いて検討されてきたが、如何なる成分が皮膚の構造維持に寄与しているかに関しては明らかではなかった。しかし、1991年にバーゲソン博士がラミニン5を発見し(Russelle ら J. Cell Biol. 114, 567, 1991)、さらに、ラミニン5に対する自己免疫疾患(Fine ら J. Am. Acad. Dermatol., 24, 119, 1991)、および、遺伝子にラミニン5を欠損する重篤な疾患の存在が発見された(Aberdam ら, Nat. Genet. 6, 299, 1994)。この疾患において、表皮と真皮の境界部位に水泡形成が観察され、ラミニン5が両者の接着に必須の成分であることが明らかとなった。ラミニン5は、表皮と真皮の境界部位に位置する基底膜と呼ばれる各種糖蛋白、プロテオグリカンより構成される構造体の主な構成成分である。ラミニン5は、さらに、表皮細胞の接着を促進する活性を有し、表皮細胞を直接基底膜に結合させる働きをしている(Russelle ら J. Cell Biol. 114, 567, 1991)。これらのことより、ラミニン5は正常な基底膜構造を維持することによって皮膚の全体の構造維持に必須の役割を担っていることが予測される。

【0003】上皮細胞はその細胞機能維持において基底膜成分に接着することが重要であることが知られている(Schmidhauser ら, Proc. Natn. Acad. U.S.A., 87, 9118, 1990)。すなわち、表皮基底細胞がきちんと基底膜に結合、接着していることが正常な皮膚機能発現に必須である。

【0004】一方、老人皮膚では基底膜の重複(Lavker ら, J. Invest. Dermatol., 73, 59, 1979)、基底膜の肥厚とその成分であるIVコラーゲンの減少(Vazquez, Maturitas, 25, 209, 1996)が報告されており、基底膜の構造変化が老人における皮膚の機能低下の一因となっている可能性も考えられている。したがって、ラミニン5の産生を亢進することによって基底膜構造の再構築を誘導し、皮膚機能を改善する物質の同定および取得が期待されていた。

## 【0005】

【発明の構成】本発明者らは、上述のようなラミニン5

の産生を亢進しうる物質を取得すべく、広範な動植物起源について研究を行ってきた。その結果、従来、天然に得られる界面活性剤として、化粧品を初めとする、殊に高い安全性が求められる技術分野で使用されている大豆レシチンを抽出するための大豆由来の調製物や、あるいは大豆サポニンを抽出するための大豆由来の調製物が、ヒト表皮角化細胞におけるラミニン5の産生能を有意に亢進することを見出した。

【0006】したがって、本発明によれば、大豆由来の調製物を有効成分として含有する皮膚賦活用組成物が提供される。こうして、本発明の組成物は、正常な皮膚の基底膜の構造変化に伴伴する機能低下を防止できるとともに、該機能の低下した皮膚の賦活化を可能にするものである。

## 【0007】

【発明の具体的な態様】本発明に従う大豆由来の調製物とは、それらがヒト表皮角化細胞におけるラミニン5の産生能を亢進(または向上)せしめる活性を有するものを全て包含する。したがって具体的には、大豆由来の調製物としては大豆の粉砕物それ自体であってもよいし、さらに粉砕物から適当な溶媒で抽出して得られる抽出物が挙げられる。かような抽出物には、限定されるものではないが、含水低級アルコール、低級アルコール、低級アルキルケトン、低級アルキルエーテル、多価アルコールおよびこれらの2種以上の混合溶媒を用いて抽出されたものを挙げることができる。

【0008】含水低級アルコールの具体例としては、50重量%未満、好ましくは5~40%の水を含有するメタノール、エタノール、i s o -プロパノール、n -プロパノールを挙げることができ、低級アルコールの具体例としては、実質的に水を含まないメタノール、エタノール、i s o -プロパノール、n -プロパノール、n -ブタノール、s e c -ブタノール、n -ペンタン、n -ヘキサンを挙げることができ、低級アルキルケトンの具体例としては、アセトン、エチルメチルケトン、ブチルメチルケトン、i s o -ブチルメチルケトンを挙げることができる。

【0009】また、ジ低級アルキルエーテルの具体例としては、ジエチルエーテル、ジ i s o -プロピルエーテル、ジ n -プロピルエーテル、ジ n -ブチルエーテル、n -ブチルメチルエーテル、n -ブチルエチルエーテルを挙げることができ、低級アルキルカルボン酸エステルの具体例としては、酢酸エチル、酢酸ブチルが挙げられる。

【0010】また、多価アルコールの具体例としては、1,3-ブタンジオール、プロピレングリコール、グリセロール、ジグリセロール等が挙げられる。

【0011】さらに、シクロヘキサン、トルエン、キシレン等の炭化水素、ならびにジクロルメタン、ジクロルエタン等のハロゲン化炭化水素を抽出溶媒として用いて

大豆から抽出された抽出物からの調製物も、本発明の目的に沿う限り、使用することができる。

【0012】大豆または大豆粉砕物からの上記溶媒を用いる抽出は、それ自体既知の方法に従って行い、抽出物をそのまま、または乾燥後、乾燥させたものを適当な溶媒に再溶解した後、後述するラミニン5の産生活性を測定することにより、本発明で使用する調製物を選ぶことができる。抽出法は、場合によって乾燥した大豆または大豆粉砕物を上記いずれかの溶媒に漬浸静置するか、振とう機を用いるかを初めとし、通常、固-液抽出に慣用されている操作によって行うことができる。抽出の操作温度は、使用溶媒系によって、適宜選ぶことができるが、5℃～使用溶媒の沸点、好ましくは60℃までの温度で行うのがよい。抽出時間は、使用溶媒系、温度によって本発明で使用する調製物について最適条件が変動するが、当業者であれば、後述するラミニン5の産生活性を測定することにより容易に決定できよう。

【0013】以上の抽出操作で好ましく実施できるのは、70～95重量%のメタノールもしくはエタノール（含水率：30～5%、必要により、pHを3～8に調整）、無水メタノール、無水エタノール、アセトンとジエチルエーテルもしくは1,3-ブタンジオール、プロピレングリコールを用い、室温（15～30℃）で漬浸した後、目的物を抽出することである。こうして得られる抽出液は、そのまま、あるいはエタノールでさらに希釈し、または乾燥物をそのまま、もしくは乾燥物を、例えばエタノールに再溶解して、本発明で用いる調製物とすることができる。

【0014】本発明の皮膚賦活剤には、上記調製物が表皮角化細胞におけるラミニン5の産生能を亢進するのに十分量で含まれる。かかる十分量は、大豆からの調製法に依存して変動するので、臨界的でないが、大豆の乾燥粉砕物から含水メタノールもしくはエタノール、あるいはエタノールもしくはアセトンとジエチルエーテルの混合溶媒で抽出された抽出物を調製物として使用する場合、その乾物含量として総組成物重量当たり0.0001～20重量%である。このような十分量のうち、当業者であれば、後述する培養表皮角化細胞におけるラミニン5の産生活性の測定を再度実施することにより個別の大豆由来の調製物についての最適量を決定すればよい。

【0015】本発明の皮膚賦活剤は、水溶液、油液、その他の溶液、乳液、クリーム、ゲル、懸濁液、マイクロカプセル、粉末、顆粒、カプセル、固形等の形態をとり得る。それ自体既知の方法でこれらの形態に調製した上で、ローション製剤、乳液剤、クリーム剤、軟膏剤、硬膏剤、ハップ剤、エアゾール剤、注射剤、内服剤（錠剤、散剤、顆粒剤、丸剤、シロップ剤、トローチ剤等）、坐剤等として、身体に塗布、貼付、噴霧、注射、飲用、挿入することができる。これらの製剤形の中でも、ローション製剤、乳液剤、クリーム剤、軟膏剤、硬

膏剤、ハップ剤、エアゾール剤等の皮膚外用剤が、本発明の目的に適する製剤形であると考えられる。ここで記す皮膚外用剤には、医薬品、医薬部外品、化粧品が含まれ、以下同様の意味で用いることとする。

【0016】前段で記した製剤には、それらの製剤を調製する際に常用されている賦形剤、香料等をはじめ、油脂類、界面活性剤、防腐剤、金属イオン封鎖剤、水溶性高分子、増粘剤、粉末成分、紫外線防御剤、保湿剤、薬効成分、酸化防止剤、pH調整剤、洗浄剤、乾燥剤、乳化剤等を適宜配合できる。これら各種成分を本発明の皮膚賦活剤に配合する場合には、本発明の所期の効果を損なわない範囲内で可能である。

【0017】前記油脂類としては、液体油脂、固体油脂、ロウ類、炭化水素油、高級脂肪酸、高級アルコール、合成エステル油、シリコン類がある。

【0018】すなわち、液体油脂としては、アボガド油、ツバキ油、月見草油、タートル油、マカデミアナッツ油、トウモロコシ油、ミンク油、オリーブ油、ナタネ油、卵黄油、ゴマ油、パーシク油、小麦胚芽油、サザンカ油、ヒマシ油、アマニ油、サフラワー油、綿実油、エノ油、大豆油、落花生油、茶実油、カヤ油、コメスカ油、シナギリ油、日本キリ油、ホホバ油、胚芽油、トリグリセリン、トリオクタン酸グリセリン、トリイソバルミチン酸グリセリン等が、固体油脂としては、カカオ脂、ヤシ油、馬脂、硬化ヤシ油、パーム油、牛脂、羊脂、硬化牛脂、パーム核油、豚脂、牛骨脂、モクロウ核油、硬化油、牛脚脂、モクロウ、硬化ヒマシ油等、ロウ類としては、ミツロウ、キャンデリラロウ、綿ロウ、カルナウバロウ、ベイベリーロウ、イボタロウ、鯨ロウ、モンタンロウ、ヌカロウ、ラノリン、カボックロウ、酢酸ラノリン、液状ラノリン、サトウキビロウ、ラノリン脂肪酸イソプロピル、ラウリン酸ヘキシル、還元ラノリン、ジョジョバロウ、硬質ラノリン、セラックロウ、POEラノリンアルコールエーテル、POEラノリンアルコールアセテート、POEコレステロールエーテル、ラノリン脂肪酸ポリエチレングリコール、POE水素添加ラノリンアルコールエーテル等、炭化水素油としては、流動パラフィン、オゾケライト、スクワレン、プリスタン、パラフィン、セレシン、スクワレン、ワセリン、マイクロクリスタリンワックス等の油分が挙げられる。

【0019】高級脂肪酸としては、例えば、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、ベヘン（ベヘニン）酸、オレイン酸、12-ヒドロキシステアリン酸、ウンデシレン酸、トール酸、イソステアリン酸、リノール酸、リノレイン酸、エイコサペンタエン酸（EPA）、ドコサヘキサエン酸（DHA）等が挙げられる。

【0020】高級アルコールとしては、例えば、ラウリルアルコール、セチルアルコール、ステアリルアルコール、ベヘニルアルコール、ミリスチルアルコール、オレ

イルアルコール、セトステアリルアルコール等の直鎖アルコール、モノステアリルグリセリンエーテル（バチルアルコール）、２－デシルテトラデシノール、ラノリンアルコール、コレステロール、フィトステロール、ヘキシルドデカノール、イソステアリルアルコール、オクチルドデカノール等の分岐鎖アルコール等が挙げられる。

【0021】合成エステル油としては、ミリスチン酸イソプロピル、オクタン酸セチル、ミリスチン酸オクチルドデシル、パルミチン酸イソプロピル、ステアリン酸ブチル、ラウリン酸ヘキシル、ミリスチン酸ミリスチル、オレイン酸デシル、ジメチルオクタン酸ヘキシルデシル、乳酸セチル、乳酸ミリスチル、酢酸ラノリン、ステアリン酸イソセチル、イソステアリン酸イソセチル、12－ヒドロキシステアリル酸コレステリル、ジ－２－エチルヘキシル酸エチレングリコール、ジペンタエリスリトール脂肪酸エステル、モノイソステアリン酸N－アルキルグリコール、ジカプリン酸ネオペンチルグリコール、リンゴ酸ジイソステアリル、ジ－２－ヘプチルウンデカン酸グリセリン、トリ－２－エチルヘキシル酸トリメチロールプロパン、トリイソステアリン酸トリメチロールプロパン、テトラ－２－エチルヘキシル酸ペンタエリスリトール、トリ－２－エチルヘキシル酸グリセリン、トリイソステアリン酸トリメチロールプロパン、セチル２－エチルヘキサノエート、２－エチルヘキシルパルミテート、トリミリスチン酸グリセリン、トリ－２－ヘプチルウンデカン酸グリセライド、ヒマシ油脂肪酸メチルエステル、オレイン酸オイル、セトステアリルアルコール、アセトグリセライド、パルミチン酸２－ヘプチルウンデシル、アジピン酸ジイソブチル、N－ラウロイル－L－グルタミン酸－２－オクチルドデシルエステル、アジピン酸ジ－２－ヘプチルウンデシル、エチルラウレート、セバチン酸ジ－２－エチルヘキシル、ミリスチン酸２－ヘキシルデシル、パルミチン酸２－ヘキシルデシル、アジピン酸２－ヘキシルデシル、セバチン酸ジイソプロピル、コハク酸２－エチルヘキシル、酢酸エチル、酢酸ブチル、酢酸アミル、クエン酸トリエチル等が挙げられる。

【0022】シリコーン類としては、ジメチルポリシロキサン、メチルフェニルポリシロキサン、メチルヒドロジェンポリシロキサン等の鎖状ポリシロキサン、デカメチルポリシロキサン、ドデカメチルポリシロキサン、テトラメチルテトラヒドロジェンポリシロキサンなどの環状ポリシロキサン、３次元網目構造を形成しているシリコーン樹脂、シリコーンゴム等が挙げられる。

【0023】前記界面活性剤としては、アニオン界面活性剤、カチオン界面活性剤、両性界面活性剤、非イオン界面活性剤がある。

【0024】アニオン界面活性剤としては、例えば、セッケン用素地、ラウリン酸ナトリウム、パルミチン酸ナトリウム等の脂肪酸セッケン、ラウリル硫酸ナトリウ

ム、ラウリル硫酸K等の高級アルキル硫酸エステル塩、POEラウリル硫酸トリエタノールアミン、POEラウリル硫酸ナトリウム等のアルキルエーテル硫酸エステル塩、ラウロイルサルコシナトリウム等のN－アシルサルコシン酸、N－ミリストイル－N－メチルタウリンナトリウム、ヤシ油脂肪酸メチルタウリッドナトリウム、ラウリルメチルタウリッドナトリウム等の高級脂肪酸アミドスルホン酸塩、POEオレイルエーテルリン酸ナトリウム、POEステアリルエーテルリン酸等のリン酸エステル塩、ジ－２－エチルヘキシルスルホコハク酸ナトリウム、モノラウロイルモノエタノールアミドポリオキシエチレンスルホコハク酸ナトリウム、ラウリルポリプロピレングリコールスルホコハク酸ナトリウム等のスルホコハク酸塩、リニアドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム、リニアドデシルベンゼンスルホン酸トリエタノールアミン、リニアドデシルベンゼンスルホン酸等のアルキルベンゼンスルホン酸塩、N－ラウロイルグルタミン酸モノナトリウム、N－ステアロイルグルタミン酸ジナトリウム、N－ミリストイル－L－グルタミン酸モノナトリウム等のN－アシルグルタミン酸塩、硬化ヤシ油脂肪酸グリセリン硫酸ナトリウム等の高級脂肪酸エステル硫酸エステル塩、ロート油等の硫酸化油、POEアルキルエーテルカルボン酸、POEアルキルアリルエーテルカルボン酸塩、 $\alpha$ －オレフィンスルホン酸塩、高級脂肪酸エステルスルホン酸塩、二級アルコール硫酸エステル塩、高級脂肪酸アルキロールアミド硫酸エステル塩、ラウロイルモノエタノールアミドコハク酸ナトリウム、N－バルミトイルアスパラギン酸ジトリエタノールアミン、カゼインナトリウム等が挙げられる。

【0025】カチオン界面活性剤としては、例えば、塩化ステアリルトリメチルアンモニウム、塩化ラウリルトリメチルアンモニウム等のアルキルトリメチルアンモニウム塩、塩化ジステアリルジメチルアンモニウムジアルキルジメチルアンモニウム塩、塩化ポリ（N，N’－ジメチル－3，5－メチレンピペリジニウム）、塩化セチルピリジニウム等のアルキルピリジニウム塩、アルキル四級アンモニウム塩、アルキルジメチルベンジルアンモニウム塩、アルキルイソキノリニウム塩、ジアルキルモリホニウム塩、POEアルキルアミン、アルキルアミン塩、ポリアミン脂肪酸誘導体、アミルアルコール脂肪酸誘導体、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム等が挙げられる。

【0026】両性界面活性剤としては、例えば、２－ウンデシル－N，N，N－（ヒドロキシエチルカルボキシメチル）－２－イミダゾリンナトリウム、２－ココイル－２－イミダゾリニウムヒドロキサイド－１－カルボキシエチロキシ２ナトリウム塩等のイミダゾリン系両性界面活性剤、２－ヘプタデシル－N－カルボキシメチル－N－ヒドロキシエチルイミダゾリニウムベタイン、ラウリルジメチルアミノ酢酸ベタイン、アルキルベタイン、

アミドベタイン、スルホベタイン等のベタイン系界面活性剤等が挙げられる。

【0027】親油性非イオン界面活性剤としては、例えば、ソルビタンモノオレエート、ソルビタンモノイソステアレート、ソルビタンモノラウレート、ソルビタンモノパルミテート、ソルビタンモノステアレート、ソルビタンセスキオレエート、ソルビタントリオレエート、ペンター2-エチルヘキシル酸ジグリセロールソルビタン、テトラ2-エチルヘキシル酸ジグリセロールソルビタン等のソルビタン脂肪酸エステル類、モノ綿実油脂脂肪酸グリセリン、モノエルカ酸グリセリン、セスキオレイン酸グリセリン、モノステアリン酸グリセリン、 $\alpha$ 、 $\alpha'$ -オレイン酸ピログルタミン酸グリセリン、モノステアリン酸グリセリンリンゴ酸等のグリセリンポリグリセリン脂肪酸類、モノステアリン酸プロピレングリコール等のプロピレングリコール脂肪酸エステル類、硬化ヒマシ油誘導体、グリセリンアルキルエーテル、ポリオキシエチレン・メチルポリシロキサン共重合体等が挙げられる。

【0028】親水性非イオン界面活性剤としては、例えば、POEソルビタンモノオレエート、POE-ソルビタンモノステアレート、POE-ソルビタンモノオレエート、POE-ソルビタンテトラオレエート等のPOEソルビタン脂肪酸エステル類、POE-ソルビットモノラウレート、POE-ソルビットモノオレエート、POE-ソルビットペンタオレエート、POE-ソルビットモノステアレート等のPOEソルビット脂肪酸エステル類、POE-グリセリンモノステアレート、POE-グリセリンモノイソステアレート、POE-グリセリントリオステアレート等のPOEグリセリン脂肪酸エステル類、POEモノオレエート、POEジステアレート、POEモノジオレエート、システアリン酸エチレングリコール等のPOE脂肪酸エステル類、POEラウリルエーテル、POEオレイルエーテル、POEステアリルエーテル、POEベヘニルエーテル、POE2-オクチルデシルエーテル、POEコレスタノールエーテル等のPOEアルキルエーテル類、POEオクチルフェニルエーテル、POEノニルフェニルエーテル、POEジノニルフェニルエーテル等のPOEアルキルフェニルエーテル類、プルロニック等のプルアロニック型類、POE・POPセチルエーテル、POE・POP2-デシルテトラデシルエーテル、POE・POPモノブチルエーテル、POE・POP水添ラノリン、POE・POPグリセリンエーテル等のPOE・POPアルキルエーテル類、テトロニック等のテトラPOE・テトラPOPエチレンジアミン縮合物類、POEヒマシ油、POE硬化ヒマシ油、POE硬化ヒマシ油モノイソステアレート、POE硬化ヒマシ油モノピログルタミン酸モノイソステアリン酸ジエステル、POE硬化ヒマシ油マレイン酸等のPOEヒマ

シ油硬化ヒマシ油誘導体、POEソルビットミツロウ等のPOEミツロウ・ラノリン誘導体、ヤシ油脂肪酸ジエタノールアミド、ラウリン酸モノエタノールアミド、脂肪酸イソプロパノールアミド等のアルカノールアミド、POEプロピレングリコール脂肪酸エステル、POEアルキルアミン、POE脂肪酸アミド、ショ糖脂肪酸エステル、POEノニルフェニルホルムアルデヒド縮合物、アルキルエトキシジメチルアミノオキシド、トリオレイルリン酸等が挙げられる。

10 【0029】前記防腐剤としては、メチルパラベン、エチルパラベン、ブチルパラベン等が挙げられる。

【0030】前記金属イオン封鎖剤としては、エデト酸ナトリウム塩、EDTA等が挙げられる。

【0031】前記水溶性高分子としては、天然の高分子、半合成の高分子、合成の高分子、無機の高分子がある。

【0032】天然の水溶性高分子としては、アラビアガム、トラガカントガム、ガラクトン、グアガム、キャロブガム、カラヤガム、カラギーナン、タマリンドガム、キサンタンガム、ペクチン、カンテン、クインシード(マルメロ)、アルゲコロイド(カッソウエキス)、デンプン(コメ、トウモロコシ、パレイショ、コムギ)、グリチルリチン酸等の植物系高分子、キサンタンガム、デキストラン、サクシノグルカン、ブルラン等の微生物系高分子、コラーゲン、カゼイン、アルブミン、ゼラチン等の動物系高分子等が挙げられる。

【0033】半合成の水溶性高分子としては、デキストリン、カルボキシメチルデンプン、メチルヒドロキシプロピルデンプン等のデンプン系高分子、メチルセルロース、ニトロセルロース、エチルセルロース、メチルヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、硫酸セルロースジメチルジアルキル(12~20)アンモニウム、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム(CMC)、結晶セルロース、セルロース末等のセルロース系高分子、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸プロピレングリコールエステル等のアルギン酸系高分子等が挙げられる。

【0034】合成の水溶性高分子としては、ポリビニルアルコール、ポリビニルメチルエーテル、ポリビニルピロリドン、カルボキシビニルポリマー、アルキル変性カルボキシビニルポリマー等のビニル系高分子、ポリエチレングリコール2000、4000、6000等のポリオキシエチレン系高分子、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレン共重合体系高分子、ポリアクリル酸ナトリウム、ポリエチレンアクリレート、ポリアクリルアミド等のアクリル系高分子、ポリエチレンイミン、カチオンポリマー等が挙げられる。

【0035】無機の水溶性高分子としては、ベントナイト、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ラボナイト、ヘクトライト、無水ケイ酸等が挙げられる。



【0036】前記粉末成分としては、タルク、カオリン、雲母、絹雲母（セリサイト）、白雲母、金雲母、合成雲母、紅雲母、黒雲母、リチア雲母、バーミキュライト、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム、ケイ酸アルミニウム、ケイ酸バリウム、ケイ酸カルシウム、ケイ酸マグネシウム、ケイ酸ストロンチウム、タングステン酸金属塩、マグネシウム、シリカ、ゼオライト、硫酸バリウム、焼成硫酸カルシウム（焼セッコウ）、リン酸カルシウム、弗素アパタイト、ヒドロキシアパタイト、セラミックパウダー、金属石炭（ミリスチン酸亜鉛、バルミチン酸カルシウム、ステアリン酸アルミニウム）、窒化ホウ素等の無機粉末、ポリアミド樹脂粉末（ナイロン粉末）、ポリエチレン粉末、ポリメタクリル酸メチル粉末、ポリスチレン粉末、スチレンとアクリル酸の共重合体樹脂粉末、ベンゾグアナミン樹脂粉末、ポリ四弗化エチレン粉末、セルロース粉末等の有機粉末、二酸化チタン、酸化亜鉛等の無機白色顔料、酸化鉄（ベンガラ）、チタン酸鉄等の無機赤色系顔料、 $\gamma$ -酸化鉄等の無機褐色系顔料、黄酸化鉄、黄土等の無機黄色系顔料、黒酸化鉄、カーボンブラック、低次酸化チタン等の無機黒色系顔料、マンゴバイオレット、コバルトバイオレット等の無機紫色系顔料、酸化クロム、水酸化クロム、チタン酸コバルト等の無機緑色系顔料、群青、紺青等の無機青色系顔料、酸化チタンコーテッドマイカ、酸化チタンコーテッドオキシ塩化ビスマス、酸化チタンコーテッドタルク、着色酸化チタンコーテッドマイカ、オキシ塩化ビスマス、魚鱗箔等のパール顔料、アルミニウムパウダー、銅パウダー等の金属粉末顔料、赤色201号、赤色202号、赤色204号、赤色205号、赤色220号、赤色226号、赤色228号、赤色405号、橙色203号、橙色204号、黄色205号、黄色401号、青色404号、赤色3号、赤色104号、赤色106号、赤色227号、赤色230号、赤色401号、赤色505号、橙色205号、黄色4号、黄色5号、黄色202号、黄色203号、緑色3号、青色1号などのジルコニウム、バリウム又はアルミニウムレーキ等の有機顔料、クロロフィル、 $\beta$ -カロチン等の天然色素等、チタニエロー、カーサミン、紅花赤等の色剤、等が挙げられる。

【0037】前記紫外線防御剤としては、化学的に紫外線を吸収する物質である「紫外線吸収剤」と、物理的作用によって紫外線を散乱および反射させる物質である「紫外線遮断剤」の両者を含む。

【0038】すなわち、長波長紫外線（UVA）吸収剤として、メチルアントラニレート、ホモメンチル-N-アセチルアントラニレート等のアントラニル酸系紫外線吸収剤、例えば2,4-ジヒドロキシベンゾフェノン、2,2-ジヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン、2,2'-ジヒドロキシ-4,4'-ジメトキシベンゾフェノン、2,2',4,4'-テトラヒドロキシベンゾ

フェノン、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン、2-ヒドロキシ-4-メトキシ-4'-メチルベンゾフェノン、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン-5-スルホン塩酸、4-フェニルベンゾフェノン、2-エチルヘキシル-4'-フェニルベンゾフェノン-2-カルボキシレート、2-ヒドロキシ-4-n-オクトキシベンゾフェノン、4-ヒドロキシ-3-カルボキシベンゾフェノン等のベンゾフェノン系紫外線吸収剤、例えば2,2'-ヒドロキシ-5-メチルフェニルベンゾトリアゾール、2-(2'-ヒドロキシ-5'- $t$ -オクチルフェニル)ベンゾトリアゾール、2-(2'-ヒドロキシ-5'-メチルフェニル)ベンゾトリアゾール等のベンゾトリアゾール系紫外線吸収剤、例えばジアニソイルメタン、4-メトキシ-4'- $t$ -ブチルジベンゾイルメタン、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン誘導体、たとえば2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン-5-スルホン酸塩は安全性及び有効性に優れた長波長紫外線吸収剤であり、好ましいものである。

【0039】これらの長波長紫外線吸収剤の中でも、4-メトキシ-4'- $t$ -ブチルジベンゾイルメタン、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン誘導体、たとえば2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン-5-スルホン酸塩は安全性及び有効性に優れた長波長紫外線吸収剤であり、好ましいものである。

【0040】また、中波長紫外線（UVB）吸収剤として、パラアミノ安息香酸（以下、PABAという。）、PABAモノグリセリンエステル、N,N-ジプロポキシPABAエチルエステル、N,N-ジエトキシPABAエチルエステル、N,N-ジメチルPABAエチルエステル、N,N-ジメチルPABAブチルエステル、N,N-ジメチルPABAアミルエステル等の安息香酸系紫外線吸収剤、ジプロピレングリコールサリシレート、エチレングリコールサリシレート、ミリスチルサリシレート、メチルサリシレート、アミルサリシレート、メンチルサリシレート、ホモメンチルサリシレート、オクチルサリシレート、フェニルサリシレート、ベンジルサリシレート、 $p$ -イソプロパノールフェニルサリシレート等のサリチル酸系紫外線吸収剤、オクチルシンナメート、エチル-4-イソプロピルシンナメート、メチル-2,5-ジイソプロピルシンナメート、エチル-2,4-ジイソプロピルシンナメート、メチル-2,4-ジイソプロピルシンナメート、プロピル- $p$ -メトキシシンナメート、イソプロピル- $p$ -メトキシシンナメート、イソアミル- $p$ -メトキシシンナメート、オクチル- $p$ -メトキシシンナメート（2-エチルヘキシル- $p$ -メトキシシンナメート）、2-エトキシエチル- $p$ -メトキシシンナメート、シクロヘキシル- $p$ -メトキシシンナメート、エチル- $\alpha$ -シアノ- $\beta$ -フェニルシンナメート、2-エチルヘキシル- $\alpha$ -シアノ- $\beta$ -フェニルシンナメート、グリセリルモノ-2-エチルヘキサノイル-ジバラメトキシシンナメート、メトキシケイ皮酸オクチル、3,4,5-トリメトキシケイ皮酸-3-メチル-

4- [メチルビス (トリメチルシロキシ) シリル] ブチル、p-ジメトキシケイ皮酸モノエチルエステル等のケイ皮酸系紫外線吸収剤、3- (4'-メチルベンジリデン) -d, 1-カンファー、3-ベンジリデン-d, 1-カンファー、5- (3,3-ジメチル-2-ノルボルニリデン) -3-ベンチン-2-オン等のカンファー誘導体、ウロカニン酸、ウロカニン酸エチルエステル、2-フェニル-5-メチルベンゾオキサゾール、ジベンザラジン等を挙げることができる。

【0041】さらに、紫外線遮断剤として、酸化チタン (TiO<sub>2</sub>)、タルク (MgSiO<sub>2</sub>)、カルミン (FeO<sub>2</sub>)、ペントナイト、カオリン、酸化亜鉛 (ZnO) 等を挙げることができる。

【0042】前記保湿剤としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グリセリン、1,3-ブチレングリコール、ヘキシレングリコール、キシリトール、ソルビトール、マルチトール、コンドロイチン硫酸、ヒアルロン酸、ムコイチン硫酸、カロニン酸、アテロコラーゲン、コレステリル-12-ヒドロキステアレート、乳酸ナトリウム、胆汁酸塩、d-1-ピロリドンカルボン酸塩、短鎖可溶性コラーゲン、ジグリセリン (EO) PO付加物、イザヨイバラ抽出物、セイヨウノコギリソウ抽出物、メリロート抽出物等を挙げることができる。

【0043】前記薬効成分としては、アルブチン、ビタミンCおよびその誘導体、コウジ酸胎盤抽出物、グルタチオン、ユキノシタ抽出物等の美白剤、グリチルリチン酸誘導体、グリチルレチン酸誘導体、サリチル酸誘導体、ヒノキチオール、酸化亜鉛、アラントイン等の消炎剤、ローヤルゼリー、感光素、コレステロール誘導体、幼牛血液抽出物等の賦活剤、ノニル酸ワレニルアミド、ニコチン酸ベンジルエステル、ニコチン酸β-ブトキシエチルエステル、カプサイシン、ジンゲロン、カンタリスチンキ、イクタモール、カフェイン、タンニン酸、α-ボルネオール、ニコチン酸トコフェロール、イノシトールヘキサニコチネート、シ克蘭デレート、シンナリジン、トラゾリン、アセチルコリン、ベラパミル、セファランチン、γ-オリザノール等の血行促進剤：硫黄、チアントール等の抗脂漏剤、多様な目的から、オクバク抽出成分、オウレン抽出成分、シコン抽出成分、シャクヤク抽出成分、センブリ抽出成分、バーチ抽出成分、セージ抽出成分、ビワ抽出成分、ニンジン抽出成分、アロエ抽出成分、ゼニアオイ抽出成分、アイリス抽出成分、ブドウ抽出成分、ヨクイニン抽出成分、ヘチマ抽出成分、ユリ抽出成分、サフラン抽出成分、センキュウ抽出成分、ショウキョウ抽出成分、オトギリソウ抽出成分、オノニス抽出成分、ローズマリー抽出成分、ニンニク抽出成分、トウガラシ抽出成分、チンピ、トウキ等、レチノール、酢酸レチノール等のビタミンA類、リボフラビン、酪酸リボフラビン、フラビンアデニンスクレオチド

等のビタミンB<sub>2</sub>類、ピリドキシン塩酸塩、ピリドキシンジオクタノエート等のビタミンB<sub>2</sub>類、L-アスコルビン酸、L-アスコルビン酸ジパルミチン酸エステル、L-アスコルビン酸-2-硫酸ナトリウム、L-アスコルビン酸リン酸エステル、DL-α-トコフェロール-L-アスコルビン酸リン酸ジエステルジカリウム等のビタミンC類、パントテン酸カルシウム、D-パントテニルアルコール、パントテニルエチルエーテル、アセチルパントテニルエチルエーテル等のパントテン酸類、エルゴカルシフェロール、コレカルシフェロール等のビタミンD類、ニコチン酸、ニコチン酸アミド、ニコチン酸ベンジル等のニコチン酸類、α-トコフェロール、酢酸トコフェロール、ニコチン酸DL-α-トコフェロール、コハク酸DL-α-トコフェロール等のビタミンE類、ビタミンP、ビオチン等のビタミン類、を挙げることができる。

【0044】なお、その薬剤成分に関しては、その配合により本発明の所期の効果が損われない範囲で広く配合することができる。

【0045】こうして調製された本発明の組成物は、ヒト表皮角化細胞におけるラミニン5の産生能の亢進活性を有するので、皮膚の、殊に基底膜の構造変化に随伴する機能低下を防止し、また、皮膚の賦活化を促進することができる。

#### 【0046】

【実施例】以下、具体例を挙げて、本発明をさらに具体的に説明する。

ラミニン5の産生能の測定試験：

#### (1) 表皮角化細胞の培養

表皮角化細胞はヒト包皮より単離し、カルシウム濃度の低い表皮角化細胞増殖培地 (KGM) にて培養した。この培地には牛脳下垂体抽出液とEGFを添加した。細胞は第4代までKGMで培養後、トリプシーEDTA処理によって接着細胞を浮遊させ、ろ過によって細胞のアグリゲートを除き、均一な細胞懸濁液を得た。遠心分離によって細胞を集め、DMEM-F12 (2:1) -0.1% BSAに $8 \times 10^4$ /mlとなるように再懸濁させた。この細胞懸濁液を0.5 ml、2倍濃度の薬剤を含む同培地0.5 mlに加えた。培養は24穴プレートを用いて、37℃にて24時間行った。培養終了時に、培養上清をエッペンドルフチューブに移し、15000 rpm 5分間遠心分離し、上清を新たなチューブに移し、ラミニン5の測定の日まで-20℃に保存した。細胞内と培養プラスチック上に結合したラミニン5を可溶化するため、各種の界面活性剤を含むトリス塩酸緩衝液pH 7.4を各穴に添加し、一晚-20℃に保存した。翌日、超音波処理を行い、再度凍結した。翌日、再度溶解後、15000 rpm 5分間遠心分離し、上清をチューブに移し、ラミニン5の測定の日まで-20℃に保存した。

【0047】(2) サンドイッチELISA法によるラミニン5の測定

培養上清、細胞層に存在するラミニン5はサンドイッチELISA法にて測定した。96穴ELISAプレートの固層にラミニン5のラミニン $\alpha$ 3鎖に対するモノクローナル抗体、BM165、を結合させた。ラミニン5をサンドイッチして測定するため、もう一種の抗体としてラミニン $\beta$ 3鎖に対するモノクローナル抗体である6F12を予めビオチン化(b-6F12)して用いた。本10法では、機能を発揮しうるヘテロトリマー体( $\alpha$ 3 $\beta$ 3 $\gamma$ 2)のみを測定し、ヘテロダイマー( $\beta$ 3 $\gamma$ 2)を検出ししない。b-6F12を含む3%ゼラチン・リン酸緩衝溶液を予め入れておいた各穴に試料を添加する。試料の穴内での最終希釈率は培養液が1/4、細胞層が1/10とした。抗原抗体反応は37℃2時間行い、洗浄した後、アビジンHRP(ホースラディッシュパーオキシダーゼ)溶液を添加し、更に、30分から1時間反応させた。洗浄後、HRPの基質であるABTS溶液を加え、405nmの吸光度をELISAプレートリーダーを用

いて測定した。検量線は0~40ng/mlの範囲で作成した。

【0048】ラミニン5の産生量は、培地中に遊離された量と細胞層に残った量との総和をもって示した。

【0049】(3) 結果

結果を下記表1に示す。

【0050】表1に示すように、細胞を賦活化することが知られている牛胎児血清は、1、5%の濃度にて対照群に比して明らかなラミニン5産生亢進が観察された。

【0051】大豆サポニン画分(サポニン、大豆製：和光純薬(株)製)もまた、牛胎児血清に匹敵する程度にラミニン5の産生を高める効果を示した。その効果はほぼ牛胎児血清に匹敵するものであった。

【0052】大豆レシチン画分(レシチン、大豆製：和光純薬(株)製)は、大豆サポニン画分と比較してわずかに弱いものの同様に濃度依存性のラミニン5産生促進作用を示した。

【0053】

【表1】

表1 表皮角化細胞によるラミニン5産生に対する大豆抽出物の効果

薬剤名	濃度(%)	ラミニン5産生量(ng) 平均値±標準偏差
無添加対照	0	40.3±0.5
牛胎児血清	1	98.8±4.0
	5	135.4±3.5
無添加対照	0	36.7±6.0
大豆サポニン画分	0.0001	43.9±3.2
	0.001	77.3±3.6
	0.01	122.1±3.0
無添加対照	0	46.2±6.4
大豆レシチン画分	0.0001	51.8±3.2
	0.001	69.3±2.6
	0.01	97.1±2.4

製剤例1：クリーム

ポリオキシエチレン(20モル付加)セチルアルコールエーテル	1.0
メチルフェニルポリシロキサン(20cs)	2.0
流動パラフィン	3.0
2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン	5.0
大豆サポニン(サポニン、大豆製：和光純薬(株)製)	0.2
プロピレングリコール	5.0
グリセリン	2.0
エチルアルコール	15.0

15	16
カルボキシビニルポリマー	0.3
ヒドロキシプロピルセルロース	0.1
2-アミノメチルプロパノール	0.1
防腐剤	適量
香料	適量
イオン交換水	適量
(製造方法) イオン交換水に、プロピレングリコール、グリセリン、エチルアルコール、カルボキシビニルポリマー、ヒドロキシプロピルセルロース、2-アミノメチルプロパノールを加え70℃に加熱調整する(水相)。	*ル、防腐剤、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン、大豆サポニン、香料を混合して70℃に調整する(油相)。
【0054】メチルフェニルポリシロキサン、流動パラフィン、ポリオキシエチレンセチルアルコールエーテ	10 【0055】油相に水相を徐々に添加して予備乳化し、ホモミキサーを用いて乳化粒子を均一にした後、脱気、冷却を行ってクリームを得た。
製剤例2：クリーム	
ポリオキシエチレン(20モル付加)セチルアルコールエーテル	1.0
メチルフェニルポリシロキサン(20cs)	2.0
流動パラフィン	3.0
2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン	5.0
大豆レシチン(レシチン、大豆製；和光純薬(株)製)	0.2
プロピレングリコール	5.0
グリセリン	2.0
エチルアルコール	15.0
カルボキシビニルポリマー	0.3
ヒドロキシプロピルセルロース	0.1
2-アミノメチルプロパノール	0.1
防腐剤	適量
香料	適量
イオン交換水	適量
(製造方法) イオン交換水に、プロピレングリコール、グリセリン、エチルアルコール、カルボキシビニルポリマー、ヒドロキシプロピルセルロース、2-アミノメチルプロパノールを加え70℃に加熱調整する(水相)。	30 ル、防腐剤、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン、大豆レシチン、香料を混合して70℃に調整する(油相)。
【0056】メチルフェニルポリシロキサン、流動パラフィン、ポリオキシエチレンセチルアルコールエーテ	【0057】油相に水相を徐々に添加して予備乳化し、ホモミキサーを用いて乳化粒子を均一にした後、脱気、冷却を行ってクリームを得た。